

Cancer Metastasis Simulation with Agent-based Modeling[†]

에이전트 기반 모델링을 이용한 암 전이 시뮬레이션

Chanho Park^{1*}, Hong-Hee Won¹, Si-Ho Yoo¹ and Sung-Bae Cho¹

¹ Department of Computer Science, Yonsei University, Seoul, Korea

***To whom correspondence should be addressed. E-mail: cpark@sclab.yonsei.ac.kr**

Abstract

암의 성장을 정확하게 예측할 수 있다면 암으로 고통 받는 많은 사람들에게 적절한 치료 및 처방을 내릴 수 있을 것이다. 그 동안 암의 성장을 예측하기 위하여 많은 연구가 진행되어왔는데 크게 나누어 하향식 설계 방법과 상향식 설계 방법이 있다. 하향식 방법은 전체적인 흐름을 파악하기는 쉽지만, 지역적 특성을 고려하기 어렵다는 단점이 있고, 상향식 방법은 지역적 특성을 고려하기 쉽지만, 전체적인 흐름을 파악하기 어려운 단점이 있다. 본 논문에서는 두 가지 방법을 혼합한 방법을 사용하여 지역적으로는 불규칙적인 암의 성장 모습과 암이 다른 조직으로 전이되는 모습을 동시에 관찰 할 수 있게 하였다. 아울러 시뮬레이션된 암의 모형이 실제 임상학적인 모습과 유사하다는 것을 발견하였다.

Introduction

신체의 모든 장기는 많은 수의 세포로 구성되어 있는데, 정상적인 세포는 필요한 때 분열하여 신체에 필요한 만큼의 세포를 제공한다. 만약 필요 이상의 세포가 새로 만들어진다면 덩어리를 형성하게 되는데, 이를 종양(tumor)이라 한다. 종양은 전이하는 유무에 따라 다시 양성(benign)과 악성(malignant)으로 나뉘고 악성 종양을 암(cancer)이라 한다[1]. 일반적으로 암세포는 정상세포와 다른 이상구조를 가지고 있으며 세포들끼리 부착하는 성질이 적어서 잘 떨어져나간다. 암세포가 인접 세포로 퍼지는 것

을 침윤(infiltration)이라 하고, 다른 조직으로 이동하여 그곳에서 새롭게 뿌리내리는 것을 전이(metastasis)라고 한다. 암세포는 림프계나 혈류를 따라서 이동 할 수도 있고, 직접 접촉하여 장기의 벽을 뚫고 이동하기도 하며, 그 성장속도는 일반 세포에 비하여 매우 빠르다[1].

만약 암의 성장에 대하여 예측할 수 있다면 암으로 고통 받는 사람들에게 적절한 치료 및 처방을 내릴 수 있을 것이다. 지금까지 암의 성장을 예측하기 위한 다양한 설계 방법들이 시도되어 왔는데 크게 나누어 하향식 설계와 상향식 설계가 있다. 하향식 설계(top-down design)는 신체 조직 간의 규칙을 정하고 그 규칙에 의하여 모델을 설계하는 방법으로서, 전체의 큰 흐름을 연구하고 관찰하는 데에는 유리하지만 지역적인 특성이나 불규칙성을 고려하는 것이 힘들다

[†] 본 연구는 보건복지부 보건의료기술진흥사업의 지원에 의하여 이루어진 것임. (과제고유번호: 02-PJ1-PG1-CH04-0001)

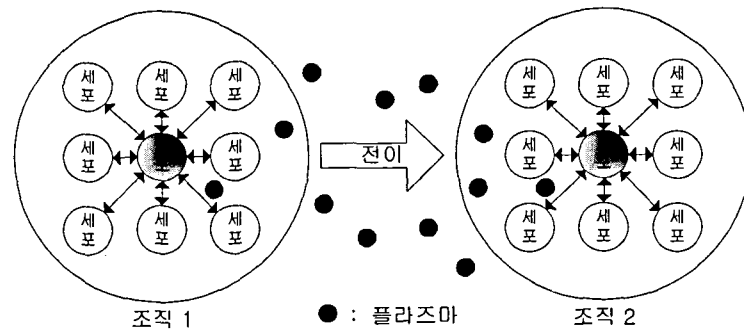


그림 1. 시물레이션의 구조

는 단점이 있다. Jain 및 Cristini 등의 연구가 하향식 설계 방법을 사용하여 암의 성장을 모델링하였다[2, 3]. 한편, 상향식 설계(bottom-up design)는 몸의 기본적인 구성단위인 세포간의 상호작용을 기반으로 암의 성장을 설계하는 방법으로서, 불규칙성을 포함한 지역적인 특성을 고려하는 것은 용이하지만 전체적인 흐름을 파악하는 것은 어렵다는 단점이 있다. Reis와 Turner, Gatenby 등의 논문이 상향식 설계 방법에 속한다[4, 5, 6]. 본 논문에서는 두 가지 방법의 장단점을 고려하여 두 방법을 혼합한 방법을 사용하였다. 세포를 에이전트로 설계하여 세포간의 상호작용에 의한 지역적 특성을 반영하였고, 조직을 여러 개 두어 조직 간에 암이 전이되는 모습을 관찰할 수 있게 하였다. 또한 실제 암의 모습과 시물레이션된 모습의 시각화 비교를 통하여 실제 모습과 얼마나 유사한지에 대하여도 분석하였다.

Methods

본 논문에서 제안한 구조는 그림 1과 같이 각 세포를 에이전트로 설정하여 주변의 에이전트와 영향을 주고받는 부분과, 에이전트의 집단을 신체의 조직으로 설정하고 플라즈마라는 매개체에 의하여 초기 조직에서 다른 조직으로 암이 전이되는 모습을 시물레이션한 부분이 함께 구성되어 있다. 각 조직에서 가운데에 진하게 표시되어 있는

세포는 씨앗 세포로서 주변에 영향을 주게 되며, 인접한 세포들은 그 세포의 영향을 받아서 암이 되거나 정상에 머문다. 모든 세포는 씨앗 세포로 여겨질 수 있고, 주변으로 영향을 주거나 주변으로부터 영향을 받는다.

에이전트 기반 모델링

에이전트는 주어진 환경을 구성하는 기본적인 개체로서 약간의 활동능력과 자율성, 환경에 대한 적응력 및 의사소통 능력을 가지고 있다[7]. 에이전트 기반 모델링은 에이전트들의 협력 및 상호교류를 통하여 복잡한 현상을 설명하는 방법으로 인공생명의 기법 중 하나이다[7, 8]. 신체의 조직은 세포로 구성되어 있고, 또 조직의 활동은 구성요소인 세포들이 활동한 결과이기 때문에, 조직의 작용을 모델링하기 위해서 세포를 에이전트로 한 에이전트 기반 모델링을 사용하는 것이 적합하다.

암의 침윤

암이 침윤하는 것은 세포를 추상화 시킨 에이전트의 상호작용에 의하여 나타내었다. 에이전트는 정상, 암, 죽은세포의 세 가지 상태 중 하나를 가질 수 있다. 조직 내의 에이전트는 초기에 정상상태를 유지하다가 노화나 돌연변이 혹은 주위 암세포 에이전트에 의하여 암세포로 변할 수 있다. 각 에이전트는 가우시안 확률 분포에 의하여 인접한 에이전트와 암이 될 영향을 주고받으

며 식 (1)은 이러한 관계를 보여준다.

$$P_{ni} \odot f(\text{age}) J; g(C_i) \quad (1)$$

P_{ni} 는 정상세포가 암세포로 변환될 정도를 의미한다. $f(\text{age})$ 는 나이에 의한 요소로서 돌연변이는 노화와 관계가 있기 때문에 돌연변이에 의한 영향까지 포함하고 있는 값이다. $g(C)$ 는 주변 세포의 영향으로, 그 세포가 암인지의 여부, 그 세포와의 거리에 따라 영향을 받는다. P_{ni} 가 정해진 임계값을 넘게 되면 그 세포는 암세포로 변한다.

암세포는 괴사확률을 가지고 있어 원인을 알 수 없이 죽어버릴 수 있으며, 살아있는 암세포는 확률적으로 항상 주위 세포에 영향을 준다.

암의 전이

암세포가 많이 모여 있는 곳에서는 플라즈마가 발생할 수 있다. 플라즈마는 혈류나 림프계를 따라 이동하여 다른 조직에 달라붙어 그 조직에서 암이 뿌리를 내릴 수 있도록 한다. 하지만 어느 정도 시간이 경과하여도 다른 조직에 달라붙지 못하면 그 플라즈마는 소멸되며, 약품이나 인체 면역시스템에 의하여 소멸되기도 한다. 실제 플라즈마가 생성되는 것을 모델링하기 위해서는 많은 변수들이 필요하지만, 제안한 모델에서는 암세포의 밀집 상태에 따라 플라즈마가 생성될 수 있는 가능성을 두었고, Jain의 연구를 참조하여 그 확률로 k_2 를 두었다[2]. 식 (2)는 시간에 따라 플라즈마의 양이 변하는 양상을 나타낸다.

$$dT_{plas} / dt \odot (1 - \alpha) T_{tumor} \lambda k_{f1} \quad (2)$$

α 는 주변 암세포의 분포 및 약품의 영향을 나타내는 변수이고, T_{plas} 는 플라즈마의 양, T_{tumor} 는 암세포의 양이다.

한편, 플라즈마가 소멸되는 확률은 플라즈마의 나이에 영향을 받도록 설정하여, 비

현실적으로 암이 퍼지는 현상을 제어하였다. 플라즈마가 수명을 다하기 전에 다른 조직으로 이동하여 부착할 곳을 찾으면, k_2 의 확률에 의하여 그곳은 새로운 암세포가 되며, 그 후 다시 인접한 에이전트들과 영향을 주고받으며 암은 성장한다. 식 (3)은 시간의 경과에 따른 암세포 양의 변화를 나타낸 것이다.

$$dT_{tumor} / dt \odot T_{plas} \lambda k_{f2} \quad (3)$$

Results

실험환경

암 성장 시뮬레이터 작성을 위하여 Window XP 운영체제에서 자바 개발도구인 JDK 1.4를 사용하였다. 정상세포가 암이 될 경우의 임계값, 플라즈마의 생성에 관한 임계값, 암이 괴사할 경우에 대한 임계값 등은 시뮬레이터를 통하여 입력이 가능하도록 하였다. 예비실험결과 적당하다고 여겨지는 이들의 초기값으로 각각 0.26, 0.067, 0.001을 두었다. 조직은 $N \times N$ 세포 배열로 이루어져 있으며 시간이 흐름에 따라 암의 변화 양상을 나타내준다.

실험결과

시뮬레이터의 초기 상태는 그림 2와 같이 초기 암세포(빨간 점)가 임의의 위치에 있고, 역시 임의의 위치에 암의 성장을 억제하는 약품(파란 점)이 투여되어 있다. 암은 이 상태에서 성장을 시작하여 점점 커지다가 어느 정도 수준에 이르게 되면 플라즈마를 발생시켜 다른 조직으로 전이하게 된다. 시뮬레이션 상에서 초기 암의 성장 모습을 관찰한 결과 그림 3의 (a)와 같이 표면이 불규칙한 모습을 관찰할 수 있었는데, 이것이 실제 임상에서의 결과와 유사한 것을 그림

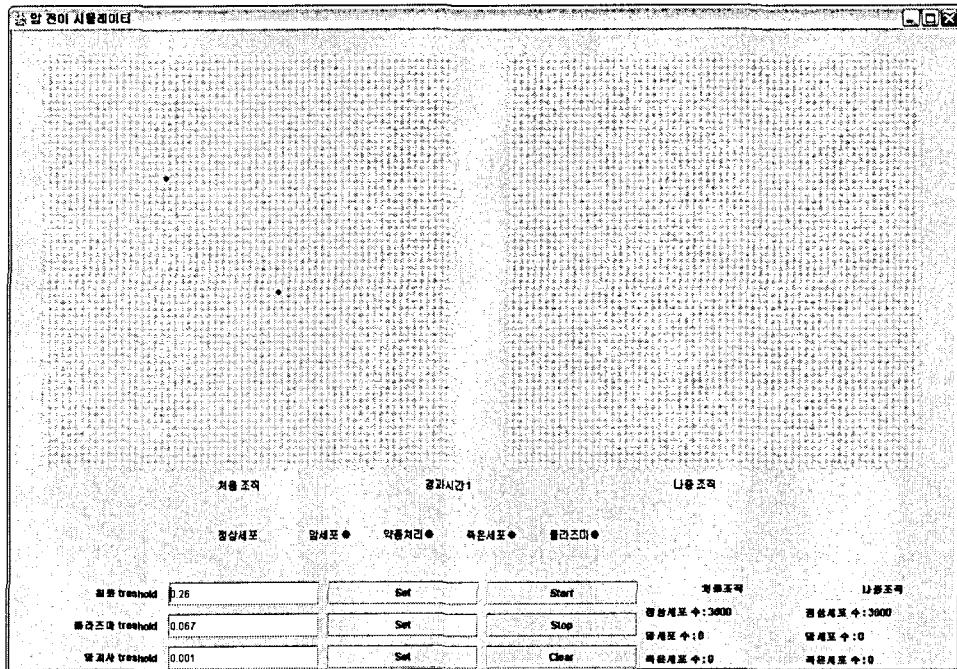
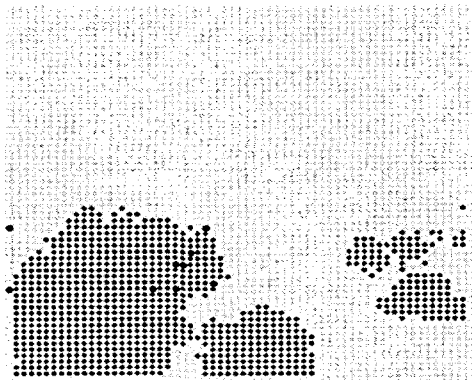


그림 2. 시뮬레이터의 초기상태. 매개변수들을 입력할 수 있다.



(a) 시뮬레이터상의 전이된 암



(b) 실제 유방암 조직

그림 3. 시뮬레이터 상의 전이된 암의 모습 (a)과 실제 유방암 조직의 모습 (b)

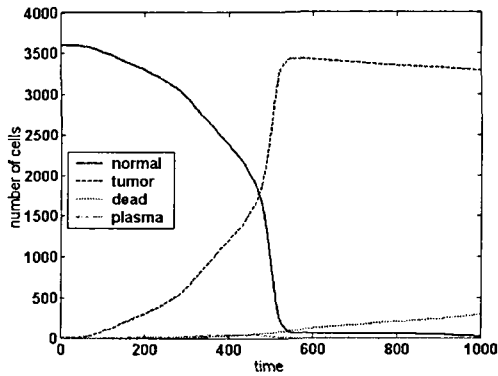
3의 (b)를 통하여 확인할 수 있었다.

그림 4는 암이 처음에 퍼진 조직과 전이한 조직에서의 정상세포, 암세포, 죽은세포 및 플라즈마에 대한 양의 변화추세를 보여준다. 처음조직과 전이조직 모두에서 암세포는 천천히 증가하다가 어느 순간에 이르러 폭발적으로 증가하는 것을 볼 수 있으며 전체적으로 시그모이드 형태를 띠고 있다. 한편 죽은세포의 양은 시간에 비례하여 증가하는 모습을 보여주었다.

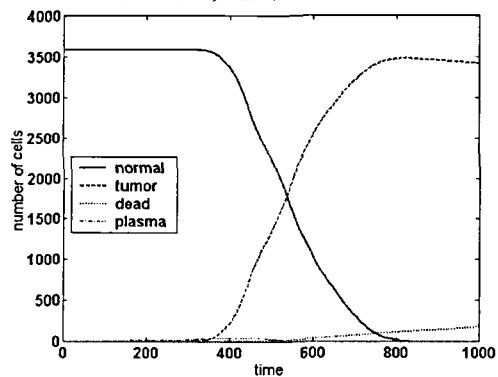
Discussion

기존의 암 성장에 관한 연구는 대부분 암의 침윤과 전이에 대하여 균형 있게 다루지 못하고 한쪽으로 치우치는 경향이 있어 실제 암이 성장하는 양상과 비교하였을 때 다소 차이가 존재하였다. 이에 반하여 본 논문에서 제안한 모델은 암의 침윤을 에이전트를 통하여 설명하였고, 암의 전이를 플라즈마 모델을 통하여 설명하여 두 가지에 대하여 균형 있게 다루었다.

본 논문의 또 다른 장점으로서는 시뮬레이



(a) 처음 조직에서의 정상세포, 암세포, 죽은세포, 플라즈마의 양



(b) 전이 조직에서의 정상세포, 암세포, 죽은세포, 플라즈마의 양

그림 4. 시간에 따른 처음 조직과 전이 조직에서의 정상세포, 암세포, 죽은세포, 플라즈마의 양 비교

선 결과를 시각적으로 분석하여 실제 종양의 발생학적 모습과 유사한 결과를 얻었다는 것이다. 이를 통하여 초기 암의 성장 모습이 불규칙적이지만, 제한된 범위 안에서 예측할 수 있는 가능성을 확인할 수 있었다. 그리고 암의 성장 모습은 그림 4와 같이 시그모이드 형태를 띠기 때문에 암 덩어리는 어느순간 폭발적으로 증가한다는 것을 예측할 수 있고, 따라서 그 순간 이전에 발견하고 대처해야 하는 것이 중요하다는 것을 유추할 수 있었다.

한편 본 논문에서는 비교적 간단한 몇 가지의 방법만을 사용하였기 때문에, 암의 성장에 관한 모든 것들을 다룰 수 없고 분석에도 제약이 있었다. 향후 연구에 이를

보완할 수 있도록 다양한 요인들을 고려하여 다양한 각도로 분석할 예정이다.

References

- [1] L. M. Franks and N. M. Teich, *Introduction to the cellular and molecular biology of cancer*, Oxford, New York, 1990.
- [2] S. Jain, Kinetic model for designing a cancer therapy, *Cancer Cell International*, 2(13), 2002.
- [3] V. Cristini, J. Lowengrub and Q. Nie, Nonlinear simulation of tumor growth, *Mathematical Biology*, 46, pp. 191-224, 2003.
- [4] Adriana N. dos Reis, et al., Role of decreased cell adhesion in tumor morphology: A simulation study, *4th International Eurosim 2001 Congress*, Delft, Netherlands, 2001.
- [5] S. Turner and J. A. Sherratt, Intercellular adhesion and cancer invasion: A discrete simulation using the extended potts model, *J. Theor. Biol.*, 216, pp. 85-100, 2002.
- [6] R. A. Gatenby, Models of tumor-host interaction as competing populations: Implications for tumor biology and treatment, *J. Theor. Biol.*, 176, pp. 447-455, 1995.
- [7] N. R. Jennings, K. Sycara and M. Wooldridge, A roadmap of agent research and development, *Autonomous Agents and Multi-Agent Systems*, 1, pp. 7-38, 1998.
- [8] D. M. Popovici, L. D. Serbanati and J. P. Gerval, Agent-based modeling of virtual environments, *Proc. of Technologies for Interactive Digital Storytelling and Entertainment*. pp. 94-105, 2003.